MÉDECINE, Janvier et Février 1844.

Mo.

MÉMOIRE SUR LE TRAITEMENT

DU

RHUMATISME ARTICULAIRE

PAR LE SULFATE DE QUININE A HAUTE DOSE

ET SUR

LES EFFETS TOXIQUES DE CE MÉDICAMENT.





PARIS, IMPRIMERIE DE PAUL DUPONT ET Cie,
Rue de Grenelle-Saint-Honoré, 55.

EXTRAITS DU JOURNAL DE MÉDECINE, Janvier et Février 1844.

MÉMOIRE SUR LE TRAITEMENT

DU

RHUMATISME ARTICULAIRE

PAR LE SULFATE DE QUININE A HAUTE DOSE

ET SUR

LES EFFETS TOXIQUES DE CE MÉDICAMENT,

Par M. MONNERET,

AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS, MÉDECIN DU BUREAU CENTRAL DES HÔPITAUX CIVILS.

(Mémoire lu à l'Académie royale de médecine, dans la séance du 27 juin 1843.)

Le traitement du rhumatisme par le sulfate de quinine est employé depuis trop peu de temps et par un trop petit nombre de médecins pour que l'on puisse se prononcer définitivement sur sa valeur. Suivant quelques personnes il arrête sûrement la marche de la phlegmasie articulaire et la guérit en un temps fort court; mais d'autres lui contestent cette merveilleuse propriété et l'accusent en outre de produire de graves accidents. De nouvelles études cliniques m'ont paru nécessaires pour éclairer ce point important de thérapeutique; j'ai donc recueilli, avec les plus grands détails, 22 cas de rhumatisme qui ont été exclusivement combattus par le sulfate de quinine. Le travail auquel ils servent de base dissipera-t-il les doutes qui règnent encore dans les esprits? c'est ce qu'il ne m'appartient pas de décider.

Le service du Bureau central des hôpitaux civils, dont j'ai été chargé pendant les mois de novembre et de décembre 1842, m'a permis de réunir, dans un temps fort court, 22 sujets atteints de rhumatisme articulaire. Ils ont été placés tous dans le service de M. Andral qui a dirigé le traitement. Le travail que je vais lire appartient donc autant à ce médecin qu'à moi.

Sur les 22 sujets affectés de rhumatisme (17 hommes et 5 femmes), 13 avaient un rhumatisme poly-articulaire fébrile intense et récent; 3 un rhumatisme poly-articulaire apyrétique; 3 un rhumatisme localisé dans une jointure et accompagné de fièvre. Chez

un seul, le rhumatisme était articulaire et musculaire à la fois ; musculaire et accompagné de douleurs névralgiques chez 2 autres. En général, pour bien apprécier l'action d'un médicament, il faut l'administrer dans des conditions assez différentes. Convaincu de cette vérité, M. Andral l'a prescrit à des sujets auxquels on pouvait le donner sans aucune espèce d'inconvénients.

Il a choisi dans ce but des malades atteints d'érysipèle facial, d'emphysème, de névralgie, de pyrexie intermittente, etc. J'ai pu ainsi étudier comparativement les effets du sulfate, et me convaincre qu'on lui avait attribué des propriétés qu'il ne possède réellement pas. Je me suis assuré, par exemple, qu'il ne ralentit pas la circulation, comme l'ont avancé beaucoup d'expérimentateurs.

Le relevé de 32 cas dans lesquels il a été administré m'a conduit à des résultats qui ne manquent pas de précision; cependant je ne me crois pas en droit d'en tirer des conclusions absolues, parce que la statistique médicale apprend que, pour bien juger une médication, il faut s'appuyer sur un plus grand nombre de faits.

Mode d'administration.

Nous avons administré le sulfate de quinine dans une potion à laquelle on ajoutait une quantité d'acide suffisante pour dissoudre entièrement le sel qui était ainsi à l'état de bisulfate. Dans un petit nombre de cas, et seulement lorsque les malades refusaient de boire leur potion, on leur donnait le sulfate en poudre. La médication a été continuée chez tous pendant dix jours en moyenne, c'est-à-dire pendant tout le temps exigé par les médecins qui disent avoir obtenu les plus grands succès. Chez plusieurs, le sulfate a été administré pendant 7, 12 et 14 jours. Le traitement a été toujours poursuivi sans interruption, à partir du jour de l'entrée des malades, et on a eu soin aussi de ne prescrire aucune espèce de médicament qui pût en contrarier les effets. Un malade a pris, en huit jours, 29 grammes de sulfate, et 18 autres grammes après une interruption de quelques jours commandée par la cessation de douleurs (en tout 47 grammes) ; un second, 57 grammes en 12 jours ; un troisième, 50 grammes en 11 jours. La dose la plus minime a été 2 grammes, la plus forte 6 grammes. Malgré l'emploi de doses aussi élevées, jamais nous n'avons eu à déplorer d'accidents funestes, quoi qu'en aient dit quelques personnes probablement mal informées. Nous avions soin de n'augmenter les doses que graduellement, et après nous être assurés que les premières n'avaient produit aucun phénomène grave. L'intensité des troubles nerveux donne assez bien la mesure des doses auxquelles on peut porter le médicament.

Des effets du sulfate de quinine dans le traitement du rhumatisme.

Le rhumatisme est une maladie qui se compose de symptômes locaux et généraux, sur lesquels les diverses médications proposées jusqu'à ce jour passent, à tort ou à raison, pour exercer une certaine influence. Il s'agit donc de rechercher d'abord si le sulfate modifie ces symptômes, et jusqu'à quel point il en abrége la durée.

Sur 22 malades, 7 seulement ont été entièrement délivrés de leurs douleurs et de l'affection rhumatismale. Le succès n'a donc été complet que dans le tiers des cas. Un pareil résultat est sans doute assez remarquable, mais je dois dire que, parmi les sujets guéris, un était atteint de rhumatisme musculaire et névralgique (31, Sainte-Marthe); un second, de rhumatisme articulaire, datant déjà de quinze jours, et presque apyrétique (31, Saint-Louis) ; un troisième, de rhumatisme léger, avec fièvre modérée (5 *bis*, Saint-Louis). Chez un quatrième, les douleurs duraient déjà depuis huit jours, et les

autres symptômes locaux étaient peu marqués. Il reste donc trois cas de rhumatisme articulaire intense qui paraissent avoir cédé évidemment à l'emploi du sulfate de quinine (2, 5, 22, Saint-Louis). Voilà les seuls cas dans lesquels la médication a complétement réussi.

Dans les quinze autres cas, les douleurs ont toujours diminué d'une manière très-notable. Ce changement heureux s'est manifesté rarement le premier, plus souvent le second et le troisième jour de l'administration du médicament. Dans les deux tiers des cas, les douleurs avaient cessé si complétement que l'on aurait pu croire à la guérison du rhumatisme. Les malades agitaient leurs membres sans ressentir de douleur, mais bientôt elle reparaissait, quoique l'on eût insisté longtemps sur la médication. J'ai remarqué que la diminution des douleurs articulaires était dans un rapport assez exact avec l'intensité des troubles nerveux. Il suit de là que, pour les empêcher de reparaître, il faut entretenir l'ivresse particulière que provoque le médicament. L'état du malade ressemble alors à celui que présente un homme à qui l'on a fait prendre une forte dose d'opium et d'alcool ; il n'a plus la conscience des sensations morbides dont ses organes sont le siége. Je montrerai plus loin que c'est ainsi qu'agit le sulfate de quinine lorsqu'il apaise les douleurs, et nullement en vertu de propriétés antiphlogistiques qu'on lui a supposées gratuitement.

Nous avons été souvent contraints de revenir, jusqu'à trois reprises différentes, à l'emploi du sulfate, parce que les douleurs se montraient de nouveau. J'ai remarqué qu'elles cédaient alors plus difficilement, avaient plus de tendance à reparaître, et qu'il fallait prolonger plus longtemps la médication. On est d'ailleurs obligé d'y renoncer, à cause des accidents toxiques qui ne tardent pas à se manifester.

Toutes les fois que le rhumatisme s'est localisé, et qu'il est survenu une hydarthrose, le sulfate n'a jamais réussi. Quelquefois les douleurs se dissipaient momentanément ; mais les autres symptômes ne se modifiaient en aucune manière, et bientôt paraissaient tous les signes d'une tumeur blanche. Cette fâcheuse terminaison a eu lieu chez deux malades ; dans trois autres cas, nous avons pu nous rendre maîtres de la maladie articulaire. C'est donc perdre un temps précieux que de recourir, en pareille circonstance, à un traitement dont la clinique démontre, tout au moins, l'inutilité. Mes observations me portent aussi à établir que, si le sulfate a quelque prise sur le rhumatisme poly-articulaire aigu, c'est lorsque les phénomènes locaux sont peu intenses, qu'ils durent déjà depuis plusieurs jours et que les douleurs sont erratiques et disposées à se déplacer. Son efficacité est très-contestable dans les rhumatismes violents qui ne font que commencer, et qui s'accompagnent de phénomènes locaux et généraux intenses. J'en appelle sur ce point à l'observation clinique ; je crois qu'elle ne me démentira pas.

J'ai cherché si la médication quinique abrégeait la durée du rhumatisme, et j'ai trouvé qu'en faisant abstraction des cinq cas du rhumatisme localisé, il en restait dix-sept assez différents les uns des autres par leur intensité et par leur marche; que, en réunissant ces dix-sept cas, la durée moyenne du rhumatisme avait été de 17 jours ; résultat satifaisant, sans doute, mais qui ne doit être regardé que comme approximatif à cause de l'hétérogénéité des éléments qui entrent dans ce calcul ; quelques malades étaient affectés de rhumatisme depuis 15 jours, d'autres depuis un mois.

Effet du sulfate de quinine sur la circulation.

J'ai étudié les effets du sulfate sur la circulation avec d'autant plus de soin que je suis arrivé à des résultats tout à fait différents de ceux qu'ont obtenus d'autres observateurs.

J'ai compté chaque jour, avant et après la visite, souvent le soir, les battements du

pouls, en me servant d'une montre à seconde. J'ai répété mes observations chaque fois que j'ai trouvé quelques différences en plus ou en moins dans le nombre des pulsations. J'ai tenu aussi une note exacte du rhythme suivant lequel s'accomplissait la respiration ; enfin, sur 7 malades, j'ai pris, à l'aide du thermomètre, la température du corps, pendant toute la durée du traitement. Ces études comparatives sur la circulation, la respiration et la température me donnent le droit de croire exacts les résultats auxquels je suis arrivé.

J'ai souvent constaté que le pouls se ralentissait de 10 à 20 pulsations par minute ; que, peu marqué le premier jour de la médication, le ralentissement augmentait le second et le troisième. Je me suis assuré que ce changement dans l'état du pouls coïncidait avec la diminution et la disparition des douleurs, et qu'aussitôt que celles-ci reparaissaient le pouls reprenait plus de fréquence. La température et l'appareil fébrile ont présenté exactement les mêmes vicissitudes. Tous les praticiens savent qu'on les observe fréquemment dans le cours du rhumatisme qui se compose d'attaques ou paroxysmes, dans l'intervalle desquels on pourrait croire à la guérison de la maladie, si l'expérience n'avait démontré qu'elle reparaît au moment même où elle semblait dissipée. Il faut donc se tenir en garde contre ces guérisons momentanées, et que le sulfate de quinine paraît produire plus que tout autre médicament.

Plusieurs médecins ont vu le pouls se ralentir lorsque les douleurs rhumatismales diminuaient; ils en ont conclu que le sulfate agissait comme hyposthénisant du système vasculaire. Cette conclusion ne me paraît pas rigoureuse, car, en raisonnant ainsi, on pourrait prétendre, avec autant de raison, que le nitrate de potasse, l'opium, le tartre stibié, les purgatifs, ralentissent aussi le pouls, puisqu'on voit le mouvement fébrile baisser et disparaître chez les sujets dont l'affection rhumatismale est combattue avantageusement par quelques-uns de ces remèdes. Enfin, c'est reproduire une erreur bien souvent commise en thérapeutique, qui consiste à regarder comme contre-stimulant tous les remèdes qui guérissent les maladies inflammatoires. Du reste, comme tous les raisonnements ne valent pas des expériences directes pour décider de semblables questions, nous en avons institué plusieurs qui ne laisseront aucun doute dans les esprits. M. Andral a fait prendre le sulfate de quinine à trois malades atteints d'érysipèle facial, d'épanchement pleural ancien, de catharre et d'emphysème pulmonaire, et dans aucun de ces cas le pouls, qui était accéléré, n'a subi le moindre ralentissement. Il n'a pas varié davantage chez trois autres sujets affectés de névralgies temporo-faciales, sus-orbitaire et sciatique intenses, mais tout à fait exemptes de fièvre. Dans ce cas la douleur était le phénomène unique de la maladie, et quoiqu'elle eût diminué notablement chez un de ces sujets, la circulation resta parfaitement naturelle. On administra aussi le sulfate à doses continues à trois malades atteints de fièvre tierce et quarte, et la circulation ne fut pas sensiblement influencée. Ainsi, de quelque manière qu'ait été faite l'expérience, je n'ai observé aucun effet appréciable, sur la circulation, dans les maladies fébriles ou non fébriles, accompagnées ou non de douleurs. Si par hasard une de ces maladies eût cédé à l'emploi du médicament, le pouls se serait certainement ralenti et l'on n'aurait pas manqué d'attribuer cet effet au médicament. Les observations de fièvre typhoïde dans lesquelles on dit avoir constaté ce ralentissement sont loin d'être convaincantes et il me serait facile de le démontrer si c'était le lieu. J'ajouterai que si le sulfate ne diminue que l'activité des fonctions circulatoires, il ne les excite pas non plus; le pouls n'a pris dans aucun cas plus de force ni plus de vitesse ; ce résultat est d'une haute importance pour la thérapeutique et prouve qu'on doit cesser de regarder le sulfate comme un excitant général.

Sur les 22 malades atteints de rhumatismes, 10 m'ont offert les signes évidents

d'une endocardite, 2 ceux d'une péricardite. Chez tous, un seul excepté, la complication était récente. Les signes auxquels j'ai reconnu que le cœur était, sinon modifié dans sa texture, du moins fortement troublé dans sa fonction, sont des bruits anormaux tantôt soufflants et prolongés, tantôt râpeux et à timbre sec et parcheminé.

Sur un de ces malades la péricardite produisit un bruit de cuir neuf intense, qui fut de courte durée ; chez le second un bruit râpeux superficiel. La coïncidence des bruits anormaux et des rhumatismes s'est présentée à mon observation dans la moitié des cas. Cette proportion, déjà établie depuis longtemps par M. Bouillaud, prouve que si l'emploi du sulfate de quinine ne rend pas plus fréquente la complication que je viens de signaler, elle n'empêche pas du moins son développement ni sa marche ultérieure.

D'ailleurs, comme cette complication force alors le médecin à employer un autre traitement, à recourir par exemple aux émissions sanguines, il s'ensuit que, dans plus de la moitié des cas de rhumatismes, il ne peut compter sur le sulfate de quinine considéré comme agent d'une médication applicable à tous les cas. C'est là une des plus graves objections que l'on puisse diriger contre ce traitement.

Les endocardites et les péricardites que j'ai observées ont été exemptes de danger ; tous les sujets ont guéri : quelques-uns ont conservé à leur sortie des bruits de souffle très-légers.

Si la loi de coïncidence fondée par M. Bouillaud n'était pas désormais à l'abri de toute attaque, les faits que j'ai rassemblés viendraient leur prêter un nouvel appui ; ils achèveraient de prouver que les bruits anormaux ne sont pas déterminés par les pertes de sang, puisque les malades n'avaient été soumis à aucune émission sanguine pendant toute la durée du traitement.

Effets du sulfate de quinine sur le tube digestif.

On a été beaucoup trop loin lorsqu'on a dit que l'intestin pouvait recevoir impunément les plus hautes doses de sulfate. La potion, dans plus de la moitié des cas, ne détermine que des nausées, de la répugnance et des vomissements passagers. Mais si l'on en continue l'usage pendant plusieurs jours, les vomissements deviennent plus fréquents et plus opiniâtres ; ils déterminent l'expulsion d'une assez grande quantité de bile jaune ouverte qui laisse dans la bouche une saveur insupportable. A ces symptômes, purement nerveux d'abord, succèdent les signes d'une irritation gastro-intestinale que je décrirai plus loin. Les cas dans lesquels la langue conserve sa couleur et son humidité naturelle, et où les aliments sont bien digérés, sont précisément les cas de rhumatisme peu fébrile et peu douloureux, que l'on n'est pas obligé de combattre par de fortes doses de sulfate.

J'ai constaté, chez dix malades, l'existence de douleurs soit à la région épigastrique, soit vers l'appendice xyphoïde, soit enfin derrière le sternum. Quelquefois la douleur épigastrique augmentait par la pression, ou se faisait sentir pendant les mouvements respiratoires, et se continuait dans le reste du ventre. La constipation a été plus fréquente que la diarrhée : trois sujets se plaignaient d'épreintes anales fort douloureuses. Quelques malades ont accusé de la douleur et un sentiment de sécheresse dans le haut du pharynx et dans l'arrière-gorge, sans que j'aie pu y découvrir aucune espèce de tuméfaction.

Des effets toxiques du sulfate de quinine sur l'économie.

J'ai étudié jusqu'à présent les effets du sulfate sur le rhumatisme articulaire aigu ; je

vais maintenant rechercher comment il agit sur les diverses fonctions lorsqu'on l'administre pendant longtemps et à hautes doses. Les faits que j'ai observés me portent à établir qu'il détermine, dans un assez grand nombre de cas, les symptômes d'un véritable empoisonnement, qui est caractérisé par trois ordres distincts de phénomènes : 1° les premiers sont des troubles nerveux, que tous les auteurs ont décrits ; les seconds dénotent une irritation gastro-intestinale souvent intense ; les troisièmes constituent, par leur ensemble, un état général que j'appellerai état typhique, à cause de sa ressemblance avec la fièvre typhoïde. Ils peuvent exister isolément chez les malades. Ceux qui se montrent d'abord sont les troubles nerveux, par l'étude desquels il convient de commencer.

Ier *Ordre de phénomènes toxiques ; troubles du système nerveux.*

Ils se manifestent un quart d'heure ou une demi-heure après l'ingestion de la première dose de sulfate, et leur intensité va en augmentant jusque dans la soirée. Aussi faut-il visiter les malades vers cette époque, si l'on veut avoir une juste idée des effets produits par la médication. Les troubles les plus constants sont les vertiges et la paracousie.

A. *Paracousie.* Les malades entendent des bruits variés, qu'ils comparent à ceux que produisent le mouvement d'une pendule ou d'un moulin, la pluie, la vapeur d'eau s'échappant avec force d'une chaudière, les cloches qui tintent dans le lointain, etc.; ordinairement c'est un bruit sourd et continu ou un simple bourdonnement. Ce phénomène, qui tient à une véritable hallucination de l'ouïe, est presque toujours égal dans l'une et l'autre oreille. Il est très-pénible pour les malades, qui se plaignent de ne plus entendre; cependant il est rare que la surdité soit complète, car les malades vous entendent, lors même qu'on leur parle à voix basse. La paracousie précède les autres troubles des sens, les accompagne et persiste encore avec une grande intensité vingt-quatre heures après l'administration des premières doses de sulfate de quinine.

B. *Vertiges.* Les vertiges manquent très-rarement, mais varient dans leur intensité. Les uns ne les éprouvent que lorsqu'ils se lèvent ou se mettent à leur séant ; c'est le cas le plus ordinaire; chez d'autres le vertige s'accompagne d'un tournoiement de tête si marqué qu'ils chancellent comme s'ils étaient ivres. Du reste, quelle que soit l'intensité de ce symptôme, on n'observe point de céphalalgie; les malades s'expliquent nettement sur ce point. L'un d'eux, en proie à une céphalalgie habituelle, cessa de l'éprouver pendant toute la durée du traitement. Le vertige produit par le sulfate de quinine ressemble beaucoup à celui de la fièvre typhoïde et s'accompagne comme lui de stupeur, d'hébétude et de cette expression faciale que présentent si constamment les sujets atteints de cette fièvre.

C. *Amaurose.* Les troubles de la vue sont moins constants et moins marqués que la paracousie et les vertiges. La vue était brouillée et les objets aperçus comme au travers d'un nuage, dans un tiers des cas au plus. L'amaurose ne s'est montrée que chez quatre sujets. L'un d'eux était atteint d'érysipèle facial : chez lui, l'amaurose fut complète, mais ne dura que vingt-quatre heures. Trois grammes de sulfate ont suffi pour la produire chez un second malade atteint de névralgie sciatique apyrétique, et dont la santé était excellente sous tous les autres rapports. Elle fut légère et dura quelques heures seulement chez un malade atteint de névralgie sus-orbitaire. Il n'en fut pas de même chez une femme en proie à un rhumatisme localisé et presque apyrétique; elle perdit entièrement la vue, après avoir pris pendant deux jours 3 grammes de sulfate. Quelques phénomènes insolites, tels que de l'assoupissement, des démangeaisons vives à la peau,

un peu de délire, me portent à croire qu'il existait chez elle une fâcheuse prédisposition; cependant, au bout de cinq jours, ces accidents cessèrent complétement.

Les malades qui ont été atteints d'amaurose n'ont pas offert des troubles nerveux plus prononcés que les autres sujets. J'ai remarqué que ces phénomènes insolites ont été plus fréquents chez les malades qui avaient peu de fièvre ou qui étaient atteints de maladie apyrétique; c'est ainsi que l'amaurose s'est manifestée chez deux sujets atteints de névralgie, chez un autre en proie à un érysipèle de la face, et une fois seulement chez un rhumatisant. Il est probable que l'état fébrile change les conditions dans lesquelles se trouvent placés les malades; la thérapeutique nous fournit plus d'un exemple semblable.

D. *Ivresse quinique.* On a désigné, sous le nom d'ivresse quinique l'ensemble des phénomènes nerveux que l'on voit paraître chez les sujets empoisonnés par le sulfate de quinine. Les symptômes qu'ils présentent alors forment deux groupes très-différents: chez les uns il y a une excitation fort grande; chez les autres un état d'abattement et de collapsus qui ressemble assez bien à celui que détermine la fièvre typhoïde. Les premiers s'agitent, cherchent quelquefois à sortir de leur lit, parlent d'une voix saccadée, tremblante, souvent peu distincte, et assurent qu'ils sont entièrement délivrés de leurs douleurs rhumatismales, bien qu'il existe encore de la tuméfaction et de la rougeur dans les jointures affectées. Il y a chez ces malades une excitation qui explique assez bien la disparition momentanée des douleurs rhumatismales. Elle peut être comparée à celle que provoquent souvent les premières doses d'opium.

Cette première forme d'ivresse quinique n'est pas la plus commune; on observe, chez la plupart des sujets, de l'abattement, de la stupeur, une grande faiblesse, une certaine lenteur de l'intelligence et de la mémoire, et un découragement qui les porte à refuser leur potion. En même temps l'œil est terne, vitreux, abattu, les paupières entr'ouvertes, la vue fortement troublée, les bruits d'oreilles et les vertiges intenses.

Les troubles du système nerveux constituent les premiers phénomènes de l'empoisonnement par le sulfate. Ils tiennent, sans aucun doute, à ce que le médicament, à peine arrivé dans l'estomac, est rapidement absorbé, et va agir d'une manière toute spéciale et en quelque sorte élective sur le système nerveux.

IIe *Ordre de phénomènes toxiques : irritation gastro-intestinale.*

On vient de voir que les effets du sulfate ne se montrent pas dans l'organe où il est déposé d'abord et que l'absorption l'enlève rapidement de la cavité digestive; cependant la membrane qui tapisse l'estomac et l'intestin ne tarde pas à souffrir du contact répété du médicament, et alors se développe une nouvelle série de phénomènes qui ne paraissent pas avoir fixé jusqu'ici l'attention des observateurs.

Les malades ressentent derrière le sternum et vers son appendice une sensation pénible qui s'est élevée jusqu'à la douleur chez un grand nombre de sujets. Comme cette sensation morbide a précédé souvent et accompagné les signes évidents d'une irritation gastro-intestinale, on est en droit de se demander s'ils n'étaient pas eux-mêmes les symptômes d'une irritation de l'œsophage et du cardia. J'ai interrogé, avec assez de soin, les malades, pour rester convaincu que le sulfate détermine dans ce conduit une irritation dont les signes sont en général obscurs ou du moins mal dessinés.

Sur 22 malades atteints de rhumatismes, 6 éprouvèrent des accidents qui dénotent une affection intestinale. Chez un homme couché au n° 18 de la salle Saint-Louis, les premières doses du sulfate de quinine déterminèrent des douleurs si vives qu'elles lui arrachaient des cris; comme elles revenaient par intervalles, n'augmentaient point par la pression et avaient quelque rapport avec la colique saturnine, je pensai d'abord à une

gastro-entéralgie, d'autant plus que la langue restait humide, que la soif était nulle et l'appétit conservé. Bientôt cependant il me fut impossible de méconnaître l'existence d'une gastro-entérite aux symptômes suivants : langue rouge, sèche, râpeuse, soif vive, membrane muqueuse de la bouche sèche et colorée en un rouge vif, développement de fausses membranes sur toute la cavité buccale, vomissements répétés et opiniâtres de matière jaune, formée par de la bile presque pure, hoquet, pendant cinq jours douleurs épigastriques, colique par intervalle, météorisme, sensibilité de tout le ventre, constipation opiniâtre avec ténesme anal suivie de diarrhée. Il y eut en outre chez ce malade, comme chez ceux dont je vais rapporter l'observation, des phénomènes généraux sur lesquels je reviendrai plus loin ; ce que je veux constater en ce moment, c'est l'ensemble des accidents dont l'intestin a été le siége et qui doivent être rattachés à une forte irritation de la membrane muqueuse gastro-intestinale. Je fus un instant dans le doute sur la nature de ces accidents, parce que je les voyais pour la première fois et qu'ils n'avaient pas encore été signalés par d'autres observateurs.

Un second malade, dont le rhumatisme était intense, et qui était soumis depuis dix jours à de fortes doses de sulfate de quinine (19, salle Saint-Louis), sans le moindre succès, fut pris d'accidents intestinaux qui mirent sa vie en danger. Comme chez le précédent malade, la langue était sèche, fendillée, couverte d'enduit brunâtre, rôtie, les dents et les lèvres fuligineuses, la membrane qui tapisse la bouche rouge et sèche ; la soif, nulle d'abord, devint très-vive et incessante ; la déglutition difficile. A ces symptômes, s'ajoutèrent des vomissements répétés de bile jaunâtre, des douleurs derrière le sternum, à l'épigastre et dans tout le ventre, du météorisme, des borborygmes, de la constipation et enfin de la diarrhée. Ces symptômes allèrent en augmentant, et l'on fut obligé de suspendre l'administration du sulfate de quinine. La convalescence fut celle des inflammations gastro-intestinales; elle fut traversée par beaucoup d'accidents, et la guérison ne fut complète qu'après 54 jours de traitement.

Chez une jeune fille, âgée de vingt-deux ans, et à qui on donna, pendant 11 jours, le sulfate de quinine à la dose de 4 et 6 grammes (n° 20, Sainte-Marthe), la gastro-entérite fut encore plus violente ; toute la membrane interne de la bouche et du pharynx se couvrit de plaques diphthéritiques épaisses qui, en se détachant, au bout de 8 jours laissèrent la langue et les lèvres dépouillées, rouges et luisantes comme dans la scarlatine. En même temps la soif était vive, tout le ventre douloureux et météorisé, des vomissements fréquents et bilieux, des selles nombreuses constituées par du sang presque pur et par des fausses membranes.

Un quatrième malade présenta exactement les mêmes symptômes, seulement ils eurent moins d'intensité; les fausses membranes qui se développèrent dans l'intérieur de la bouche furent peu abondantes et se détachèrent promptement. La gastro-entérite dura 12 jours environ ; mais le malade ne fut rétabli que 40 jours après son entrée (n° 23, Saint-Louis). Chez un cinquième sujet, les douleurs abdominales furent vives, la diphthérite buccale très-marquée; aucun des symptômes déjà indiqués ne manqua ; ils eurent seulement moins d'intensité (n° 12, Saint-Louis).

Sur un sixième malade (n° 7, Saint-Louis) l'inflammation fut modérée dans l'estomac et l'intestin grêle, et occupa surtout le gros intestin. Il y eut des vomissements, des nausées, de la douleur épigastrique et la langue resta longtemps couverte d'enduits épais, etc. Les signes de l'irritation du gros intestin furent des douleurs vives dans tout le trajet du colon, du gargouillement, des selles fréquentes et séreuses, accompagnées de ténesme et de chaleur à l'anus. On eut quelque peine à dissiper cette phlegmasie qui tendait à reparaître chaque fois qu'on voulait nourrir le malade.

Les six observations que je viens de rapporter prouvent, d'une manière évidente, que les doses élevées de sulfate de quinine, continuées pendant longtemps, déterminent des symptômes qui ont les plus grands rapports avec ceux que l'on voit paraître après l'ingestion des substances irritantes. Les signes de cette irritation sont déjà évidents dans la portion sus-diaphragmatique de l'intestin ; la sécheresse de la membrane muqueuse, la rougeur, le développement de la diphthérite, le siége de la douleur que ressentent les malades, révèlent l'existence de cette irritation. Elle est des plus tranchées dans l'estomac, où elle provoque des douleurs, des vomissements répétés de bile, etc. ; elle est encore assez vive dans l'intestin grêle, et ne semble atteindre, qu'en dernier lieu et plus faiblement, le gros intestin. Aussi la diarrhée ne se montre-t-elle qu'après plusieurs jours de constipation, et lorsque les symptômes gastriques ont déjà acquis une grande intensité. Ainsi donc le sulfate de quinine n'exerce pas également son action irritante sur toutes les portions du tube digestif; très-prononcée et souvent accompagnée d'accidents graves lorsqu'elle porte sur l'estomac et l'intestin grêle, elle est faible et en partie épuisée dans le gros intestin. J'ajouterai que la gastro-entérite qui en résulte diffère de celle qui se développe spontanément par la fréquence de la diphthérite et par les vomissements répétés d'une bile verte ou jaunâtre.

IIIe *Ordre de phénomènes toxiques : état typhique.*

D'autres phénomènes non moins importants ne tardent pas à paraître. La face exprime la stupeur et l'hébétude ; elle prend une teinte et une expression qui rappellent assez exactement l'état typhoïde. Chez deux malades seulement, cet état s'est manifesté sans aucun autre symptôme ; il s'est accompagné de gastro-entérite chez les six malades dont j'ai déjà rapporté l'histoire.

Le premier offrit une altération profonde des traits du visage, de la stupeur, une prostration très-grande, des épistaxis répétées, des ecchymoses petites, mais bien caractérisées sur l'abdomen (nº 18). J'observai sur le second malade (nº 19) de la céphalalgie, l'injection des conjonctives, l'hébétude, l'altération de la face et un état de prostration et d'abattement portés au degré où on les rencontre dans les fièvres typhoïdes les plus intenses; il y eut même un collapsus tel que l'on put craindre pour les jours du malade. Chez la jeune fille dont j'ai déjà parlé (nº 20 , salle Sainte-Marthe), il y eut aussi des épistaxis répétées et abondantes, de la prostration poussée jusqu'à l'assoupissement, des excoriations au sacrum et aux lèvres, des plaintes continuelles et semblables à celles que font entendre les sujets atteints de phénomènes typhoïdes. Chez le malade du nº 23, mêmes épistaxis, même état typhique, ainsi que chez le nº 12 ; il fut très-léger chez le dernier malade, couché au nº 7. Dans tous ces cas, l'intelligence, toujours affaiblie et lente, n'a jamais été autrement troublée.

L'ensemble des phénomènes généraux présentés par ces malades donnait une idée si exacte de l'état typhoïde que l'on aurait été tenté de le rapporter à la fièvre de ce nom, si l'on n'en avait pas connu la vraie cause. Du reste, les phénomènes typhoïdes se sont montrés isolément sur plusieurs sujets ; chez d'autres, ils ont eu une gravité qui n'était nullement en rapport avec l'irritation gastro-intestinale ; aussi ne paraissent-ils pas en être tout à fait indépendants et tenir à une intoxication générale, dont le sang altéré est l'agent immédiat, et à la perturbation profonde que ce liquide imprime à toutes les fonctions, et spécialement au système nerveux. L'empoisonnement lent et pour ainsi dire chronique, que je décris, n'a pas été signalé par les auteurs qui ont étudié les effets du sulfate de quinine. Il est cependant facile de le reconnaître, lorsqu'il donne lieu à

l'état typhique que je viens d'examiner, à moins qu'on ne le confonde avec la fièvre typhoïde elle-même. Je me suis convaincu, par la lecture des ouvrages qui traitent de la fièvre intermittente, qu'on l'a observé à la suite de l'administration répétée du sulfate de quinine à haute dose, dans le traitement des fièvres périodiques rebelles. Il arrive un moment où, l'économie étant entravée en quelque sorte par ce médicament, l'intoxication se manifeste, et alors on peut croire qu'une véritable fièvre typhoïde est venue compliquer la pyrexie intermittente. Il est bon d'être en garde contre cette erreur de diagnostic, car plus on s'opiniâtre à combattre la fièvre intermittente par le sulfate, plus on aggrave l'état typhoïde, qui peut même se terminer par la mort.

Il est difficile d'expliquer autrement que par une altération du sang les phénomènes typhoïdes graves que détermine l'empoisonnement par le sulfate, quand on réfléchit que, sur cinq des six sujets qui en ont offert les signes, à un haut degré, des hémorragies ont eu lieu par les fosses nasales ; que, chez un sixième, le sang s'écoula par les voies urinaires (n° 18) ; que chez une femme, les règles parurent abondamment douze jours avant leur époque habituelle, ce qui ne lui était jamais arrivé ; sur trois autres sujets, les épistaxis furent peu marquées et ne se montrèrent qu'un seul jour. Je rappellerai, d'ailleurs, que plusieurs médecins, qui ont porté leur attention sur l'état du sang, disent avoir remarqué une sorte de dissolution dans ce liquide. Je ne me porte point garant de cette assertion ; je rapporterai sans commentaires le résultat d'une expérience que j'ai faite, dans le but de savoir quelle réaction produit sur le sang une solution de sulfate de quinine. J'ai mêlé à trois parties de sang, reçu à la sortie de la veine, une partie d'une solution froide de sulfate de quinine, qui avait été préparée en faisant dissoudre trois grammes de ce sel dans cent vingt-six grammes d'eau bouillante non acidulée. La coagulation ne s'est faite que vingt minutes après la sortie du sang ; celui-ci formait un caillot qui est resté rutilant, et dans lequel la fibrine, les globules et le sérum étaient confondus. La coagulation a été très-prompte dans un autre sang, auquel on avait ajouté trois parties d'eau distillée, pour apprécier comparativement les effets de ces deux mélanges.

De tout ce qui précède, il résulte que le sulfate de quinine produit trois ordres de phénomènes toxiques : les premiers, qui suivent très-promptement l'administration de ce médicament, tiennent à ce qu'il est absorbé ; les seconds, plus lents à se produire, dépendent de l'action directe et prolongée qu'il exerce sur les membranes internes du tube digestif, et dont la phlogose se révèle par des symptômes souvent intenses ; les troisièmes se rattachent à un état morbide tout à fait général, qui a les plus grands rapports avec l'état typhoïde et à la production duquel l'altération du sang paraît prendre une grande part. Ces trois ordres de phénomènes toxiques constituent un empoisonnement spécial, qui affecte en quelque sorte deux formes, l'une aiguë et l'autre chronique ; dans la première, on observe les troubles des sens et du système nerveux ; dans la seconde apparaissent ceux de l'irritation gastro-intestinale et de l'état typhique.

Le sulfate de quinine ne peut être comparé à aucun poison connu ; il est vrai qu'il irrite la membrane muqueuse de l'intestin, comme les narcotico-acres, mais cette action n'est point primitive, et elle est beaucoup plus faible et plus lente ; il ne détermine pas davantage les phénomènes du narcotisme. Beaucoup d'expérimentateurs, embrassant l'opinion émise par les partisans du contro-stimulisme, prétendent qu'il exerce une action hyposthénisante, et invoquent à l'appui de leur doctrine le ralentissement du pouls et les symptômes nerveux que l'on observe. J'ai parlé assez longuement de l'état du pouls pour n'avoir pas besoin d'y revenir. Quant aux troubles du système nerveux, il

faudrait être bien prévenu pour y voir les effets de l'hyposthénie. Ils indiquent une perversion très-grande de l'innervation et rien de plus. Il serait encore plus difficile de démontrer que l'état typhique et les hémorragies tiennent à l'hyposthénie du système nerveux et de l'organisme entier.

Effets du sulfate de quinine sur les autres fonctions.

Les phénomènes dont la peau est le siége prouvent que les fonctions de cet organe sont influencées, dans quelques cas, par le sulfate de quinine. Un malade ressentit sur toute la peau une vive démangeaison, qui ne fut accompagnée d'aucune éruption appréciable ; chez un second, des picotements fort incommodes se firent sentir à la plante des pieds. J'observai chez une femme une éruption de plaques saillantes, à bords déchiquetés, tout à fait semblables à celles de la rougeole ; elle ne fut accompagnée d'aucun symptôme que l'on pût rapporter à cette maladie, dont il n'existait aucun cas dans les salles. Chez un troisième sujet, il survint une véritable scarlatine avec tous ses caractères locaux ; tous les autres symptômes manquèrent. Chez un quatrième, les parois du ventre se couvrirent de petites papules saillantes, qui s'effacèrent promptement. Enfin, dans un cinquième cas, les papules furent mêlées à des pétéchies.

Urines. — Leur quantité ne paraît pas augmenter sensiblement sous l'influence du sulfate de quinine. Elles contiennent une proportion fort considérable de ce sel, et il est toujours facile d'en constater la présence à l'aide de l'iodure iodurée de potassium : avec ce réactif précieux, on découvre les moindres quantités de sulfate aussi aisément que l'on précipite par l'acide nitrique l'albumine des urines où ce principe est contenu. L'expérience suivante montre jusqu'à quel point la solution d'iodure iodurée de potassium est un réactif sensible : on fait tomber dans une éprouvette, remplie aux deux tiers d'eau commune, une seule goutte de solution iodurée, on ajoute quinze à vingt gouttes d'une urine rendue par un sujet, à qui on administre le sulfate de quinine depuis vingt-quatre heures, et à l'instant même il se forme un précipité abondant et épais d'iodure de quinine et d'iode mise à nu ; ce précipité est de couleur jaune orangée. On produit le même précipité en étendant les urines d'une grande quantité d'eau et en y ajoutant une à deux gouttes de solution iodurée. Le procédé le plus simple et le plus commode consiste à verser directement dans l'urine que l'on se propose d'examiner, la solution iodurée ; aussitôt paraît un précipité dont la couleur jaune orangée ressemble à celle de la poudre de cannelle ou de quinquina jaune ; il est tellement abondant qu'il trouble toute la liqueur.

Je me suis assuré, par un grand nombre d'expériences, que les urines rendues par des malades qui ne faisaient pas usage du sulfate ne précipitaient jamais par l'iodure de potassium. J'ai traité notamment des urines chargées de la matière colorante de la bile, d'urate d'ammoniaque, de carbonate de chaux, de pus, d'albumine, de mucus, et je n'ai jamais vu naître le moindre précipité. On peut donc se servir avec confiance de l'iodure de potassium, qui a été indiqué pour ce genre d'expériences par M. Bouchardat. J'ai mêlé un décigramme de sulfate à cent vingt grammes d'urine, et le précipité a toujours été très-abondant. Il en est de même lorsque le malade a pris dans les vingt-quatre heures cinq décigrammes de sulfate et même moins. Le précipité d'iodure de quinine est à peine soluble, car il faut l'étendre dans une très-grande quantité d'eau, et le faire bouillir pour le redissoudre.

Sécrétion urinaire. — J'ai fait quelques essais pour savoir combien de temps, après l'administration du sulfate, les urines commençaient à en contenir des quantités appréciables, et je me suis assuré plusieurs fois que vingt minutes après l'ingestion du médi-

cament on pouvait en constater déjà la présence dans l'urine, à l'aide de l'iodure de potassium, lors même que l'on n'avait donné dans les vingt-quatre heures que quatre à cinq décigrammes de bi-sulfate de quinine. J'ai cherché aussi à quel moment les urines cessaient d'en contenir ; je l'ai retrouvé très-facilement le premier et le second jour ; plus rarement le quatrième, et dans deux cas seulement le cinquième. Dans tous, les malades en avaient pris pendant plusieurs jours, et l'économie en était pour ainsi dire saturée. Il serait important de poursuivre ces expériences, afin de déterminer le temps pendant lequel certains médicaments séjournent dans l'économie. En voyant les énormes quantités de sulfate qui passent dans les urines, on est tenté de croire qu'il n'y en a qu'une proportion bien minime d'assimilée. Des analyses quantitatives pourraient seules faire décider cette question. Les phénomènes toxiques produits par le sulfate se dissipent très-rapidement et longtemps avant que les urines aient cessé d'en contenir. Je me suis souvent demandé si le sulfate n'agissait point, par son simple contact, avec les organes qu'il va toucher. M. Panizza a cherché tout récemment, par des expériences extrêmement habiles, à prouver qu'il n'est pas nécessaire, pour que les médicaments produisent leurs effets, qu'ils soient digérés et assimilés, et que leur action est souvent d'autant plus énergique qu'ils sont moins altérés en pénétrant dans le sang. Peut-être le sulfate de quinine est-il dans ce cas? Cette nouvelle manière d'envisager les effets des médicaments ouvre un champ fécond à l'expérience, et quelques faits de la chimie organique lui sont favorables.

On peut encore constater la présence du sulfate de quinine dans l'urine, soit par la saveur excessivement amère qu'elle présente, lors même qu'elle n'en contient qu'une faible quantité, soit par l'inspection microscopique. Dans ce but, on fait évaporer lentement et à une douce chaleur, ou mieux encore à l'air libre, l'urine qui renferme le sulfate ; celui-ci se montre alors sous la forme de petites aiguilles allongées, terminées, à leurs extrémités, en fer de lance : si la cristallisation s'est mal faite, on ne découvre que des cristaux petits et courts, parmi lesquels plusieurs sont évidemment prismatiques. On peut se servir d'une solution aqueuse concentrée, pour mieux étudier la forme des cristaux et les reconnaître dans les liqueurs où ils peuvent se trouver ; dans ce cas, le sulfate est sous forme de beaux cristaux prismatiques, à arêtes distinctes, et réunis comme les folioles de la fougère ou disposés en éventail.

L'urine renfermait une proportion notable de sang chez un seul sujet, qui fut pris, en outre, d'hémorragie nasale et des autres symptômes de l'empoisonnement par le sulfate de quinine. Après avoir contenu du sang pendant huit jours, l'urine devint pâle, transparente ; ses propriétés physiques rappelèrent celles que présente l'urine des sujets atteints de maladie de Bright. L'acide nitrique et la chaleur en précipitaient abondamment de l'albumine ; au bout de dix jours, la proportion de ce principe avait déjà beaucoup diminué, et quand le malade sortit de l'hôpital, elle était fort minime. Jamais il n'eut d'œdème bien caractérisé ; le visage était pâle et peut-être un peu bouffi. Les auteurs italiens et quelques médecins français ont rapporté des cas d'hématurie survenue chez des malades traités par le sulfate de quinine. Il est difficile d'assigner à cette hémorragie une autre cause que celle qui provoque également les épistaxis ; je me suis suffisamment expliqué sur ce point.

Conclusions générales. — Des faits qui précèdent et qui ont été soigneusement analysés, je crois qu'il m'est permis de tirer les conclusions suivantes :

1° Le sulfate de quinine exerce une action incontestable sur les symptômes locaux du rhumatisme et spécialement sur la douleur ;

2° Dans un très-petit nombre de cas, cette action est durable et efficace ; le plus or-

dinairement, il ne guérit le rhumatisme ni plus sûrement, ni plus vite que bien d'autres médications proposées ;

3° Il ne prévient, en aucune manière, le développement de la phlegmasie de la séreuse, qui tapisse le cœur ; peut-être même y expose-t-il davantage les sujets ;

4° Il ne jouit d'aucune propriété antiphlogistique évidente et ne ralentit point la circulation ;

5° S'il paraît produire ces effets, c'est parce que les douleurs rhumatismales cessent momentanément sous l'empire de la perturbation profonde qu'il cause dans tout le système nerveux, et parce que la sensibilité est trop troublée pour que les malades puissent sentir leurs douleurs ;

6° Il détermine un empoisonnement tout spécial, qui donne lieu à trois ordres de phénomènes très-distincts, et qui se montrent à des époques différentes : 1° les plus constants et les premiers, dans l'ordre d'apparition, sont les troubles nerveux ; 2° les seconds appartiennent à l'irritation gastro-intestinale ; 3° les derniers constituent un état général fort grave, que l'on peut appeler état typhique.